

**Verhalten von Plasmaglukose und Plasmainsulin
im Tagesverlauf bei normaler Fütterung und
unter protrahierten, intragastralen und
intrakavalen Infusionen von 2,5 %iger, 5 %iger, 10 %iger
und 20 %iger Glukose beim Miniaturschwein**

Gerhard Schuckert

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551906_0005

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Verhalten von Plasmaglukose und Plasmainsulin im Tagesverlauf bei
normaler Fütterung und unter protrahierten, intragastralen und intra-
kavalen Infusionen von 2,5 %iger, 5 %iger, 10 %iger und 20 %iger Glu-
kose beim Miniaturschwein

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Schuckert
aus Waging

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 4. 1975



Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. M. Marshall danke ich in besonderer Weise. Er hat durch seinen stetigen Einsatz und durch seine wertvollen Hinweise wesentlich am Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ebenso danke ich Frau Dr. med. Piper und Herrn Dr. med. A. Pilger, die mir bei den Vorbereitungen der Arbeit behilflich waren.

Herrn Dr. med. Wolfgang Krawietz danke ich für die Mitarbeit bei der Arbeit, bei den notwendigen Operationen, und bei der mühevollen Sorge um die Tierhaltung.

Einleitung

Seit ca. 20 Jahren wird das Miniaturschwein zunehmend in der physiologischen und biochemischen Forschung eingesetzt (4, 7). Begünstigend dafür ist die relativ leichte Haltung der Tiere, die Parallelen zum menschlichen Stoffwechsel, zum Herz- und Kreislaufsystem und teilweise zu der Physiologie der Ernährung und der Verdauung (6, 7, 11, 13, 22, 28, 31, 41).

An unserer Klinik wird seit 1967 mit diesen Versuchstieren gearbeitet. Im Rahmen eines Programmes des Sonderforschungsbereiches Ernährung wurden die Tiere von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Im ersten Teil der Arbeit soll untersucht werden, ob beim Miniaturschwein ähnliche zirkadiane Rhythmen des Plasmaglukose- und des Plasmainsulinspiegels beobachtet werden können, wie sie beim Menschen schon nachgewiesen wurden (1, 2, 3, 12, 37). Falls diese Schwankungen beim Miniaturschwein bestehen, sollen Untersuchungen möglichst zur selben Tageszeit begonnen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit berichten wir über intrakavale und intragastrale Infusionsversuche am Miniaturschwein über 5 Stunden mit 2,5-, 5-, 10- und 20 %iger Glukoselösung bei gleicher Glukosemenge pro Zeiteinheit und Kilogramm Körpergewicht. Es sollte dabei untersucht werden, inwieweit Konzentrationsunterschiede bei der Verwertung eine Rolle spielen.

Zweitens sollte im Vergleich von intrakavaler und intragastraler Infusion eine Parallele zum oralen Glukosetoleranztest und zu den Trinkversuchen beim Menschen erbracht werden, die einen höheren relativen Anstieg des Plasmainsulinspiegels nach oralen Glukosestoßbelastungen gegenüber entsprechenden intravenösen Belastungen erbrachten (36, 38, 40).

I. Teil: Zirkadiane Schwankungen

Material und Methodik

1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an 5 Hanford Miniaturschweinen beiderlei Geschlechts, männliche Tiere kastriert ($n = 3$) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 34,8 kg entsprechend einem Alter von 4 - 5 Monaten durchgeführt. Bei den Tieren 38 bis 42 wurden die Untersuchungen und Analysen jeweils am gleichen Tag durchgeführt. Die Schweine waren alle mit Vorhofdauerkathetern versehen (30, 31) und wurden einzeln ohne Auslauf gehalten.

2. Operation

Die Tiere wurden mit einer speziell für die Schweine entwickelten Kombinationsnarkose (31) narkotisiert, nachdem sie 18 Stunden nüchtern gehalten wurden. Die Kombination besteht aus dem Hypnotikum und Muskelrelaxans Methomidat (Hypnodil^R, Janssen-GmbH, Düsseldorf) und aus dem Sedativum aus der Butyrophenonreihe Azaperon (Stresnil^R, Janssen-GmbH, Düsseldorf). Von Azaperon wurden 2 - 4 mg/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert, von Methomidat zur Narkoseeinleitung 10 - 15 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal. Die Tiere wurden alle mit einem Vorhofkatheter versehen. In einer an unserer Klinik üblichen Methode wurden sie subcutan zum Rücken verlegt (27, 30, 31). Dies erlaubt eine rasche und problemlose Blutentnahme. Der postoperative Verlauf war in allen Fällen komplikationslos, nach wenigen Tagen konnte in der Regel mit Versuchen begonnen werden (6, 24, 31).

3. Versuchsaufbau

Während des 24stündigen Versuchs befanden sich die Tiere in Einzelställen. Der Versuch fing um 8 Uhr morgens an und endete um 8 Uhr morgens am nächsten Tag. Nach der Nüchternblutentnahme um 8 Uhr wurden die Tiere ca. 15 Minuten gefüttert, ebenso um 15 Uhr. Dabei wurde das handelsübliche Schweinemastfutter in freier Menge dargeboten (DLG Schweinemastfutter II: 15,6 % Rohprotein, 5,9 % Zucker, 2,9 % Fett, 4,8 % Rohfaser). Die Tiere fraßen dabei annähernd gleiche Mengen, im Schnitt früh 218 g, um 15 Uhr 222 g. Wasser erhielten die Tiere aus den Zapfhähnen ad libidum. Die erste Blutentnahme erfolgte vor der Fütterung, die zweite nach der 15minütigen Fütterung. Weitere Blutentnahmen siehe Tabellen.

4. Bestimmungsmethoden

Für die Analysen wurden jeweils 5 ml Heparinblut (etwa 123 E Liquimin auf 5 ml) aus den Vorhofkathetern entnommen, sofort zentrifugiert und das Plasma bei - 20 Grad C aufbewahrt. Es ist darauf zu achten, daß die Heparinbeimengungen zum abgenommenen Blut möglichst konstant sind, da die Insulinwerte durch die Heparinkonzentration bei der angewandten Bestimmungsmethode beeinflußt werden (35).

Glukose

Die Glukose wurde enzymatisch mit der Glukoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica Test Kombination der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt. Das glukosespezifische Enzym Glukoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation der Glukose zu Glucono lacton, das mit Wasser unter Freisetzung von Wasserstoffperoxyd in Gluconsäure übergeht.



Dieses Wasserstoffperoxyd reduziert mittels Peroxydase (POD) das O -Dianisidin zu einem blauen Farbstoff. Die Farbstoffintensität der Lösung ist proportional der Glukosekonzentration und kann photometrisch bei 436 nm erfaßt werden.

Insulin

Die Insulinbestimmung erfolgte radioimmunologisch im Triplikat nach der Doppelantikörpermethode von HALES und RANDEL (15) mit einem "Insulin Immunoassay Kit" (Firma Buchler, Braunschweig).

Ergebnisse der zirkadianen Rhythmen

Glukose (siehe auch Tabelle)

Nach der Fütterung steigt der Plasmaglukosespiegel im Verlauf einer halben Stunde auf einen Maximalwert an. Dies ist sowohl bei der ersten, als auch bei der zweiten Fütterung zu beobachten. Der Plasmaglukoseanstieg ist bei der Nachmittagsfütterung im Mittel deutlich stärker gegenüber der Morgenfütterung. Allerdings wird bei der zweiten Fütterung nicht ganz der Ausgangswert wie bei der ersten Fütterung erreicht. Insgesamt liegen die Plasmaglukosewerte nach der zweiten Fütterung etwas höher als nach der ersten Fütterung. In der zweiten Nachthälfte zeigt die Plasmaglukose einen starken Abfall.

Insulin (siehe Tabelle)

Ähnlich wie beim Plasmaglukoseanstieg erreicht das Plasmainsulin nach 30 Minuten einen fast identischen Maximalwert nach beiden Fütterungen. Nach der ersten Fütterung fällt das Insulin rasch ab, jedoch nicht auf die Werte vor der Fütterung. Der Plasmainsulinabfall nach der Nachmittagsfütterung ist stark verzögert, er erfährt gegen den frühen Abend noch eine kleine Steigerung und bleibt ab 19 Uhr konstant höher als zwischen 10 und 15 Uhr.

Diskussion

Auffallend ist ein im Mittel deutlich stärkerer absoluter Plasmaglukoseanstieg nach der Nachmittagsfütterung gegenüber der Morgenfütterung bei gleicher mittlerer Futtermenge und gleichem, maximalen, mittleren Insulinaanstieg. Es besteht jedoch kein wesentlicher Unterschied, wenn man den Glukoseanstieg auf den unmittelbar präprandialen Wert bezieht (+ 22,8 % gegenüber 20,6 %). Die insgesamt nach der zweiten Fütterung höheren Plasmaglukosewerte - die Summe aller Bestimmung zwischen 15.15 und 22.00 Uhr liegen um 5 % über der zwischen 8.15 und 15.00 Uhr - beruhen möglicherweise darauf, daß um 15 Uhr noch nicht die morgendlichen vergleichbaren Nüchternbedingungen erreicht waren. Im Gegensatz zu Untersuchungen am Menschen (29, 39) ist der morgendliche maximale postprandiale Insulinspiegelanstieg nicht höher als nach der zweiten Fütterung. Nach beiden Mahlzeiten erreicht außerdem das Plasmainsulin in enger zeitlicher Relation zum Plasmaglukoseanstieg gleich rasch sein Maximum nach 30 Minuten (17, 29). Dagegen entspricht der stark verzögerte Abfall des Plasmainsulins nach der Nachmittagsfütterung, der durch eine Insulinneusynthese bedingt sein dürfte, den Befunden am Menschen (17, 29, 39).

Die Summe aller Bestimmungen zwischen 15.15 und 22.00 Uhr liegt um 11,5 % über der zwischen 8.15 und 15.00 Uhr. Der 18-Uhr-Insulinwert ist gegenüber dem 11-Uhr-Wert, der 19-Uhr-Insulinwert ist gegenüber dem 12-Uhr-Wert signifikant verschieden. Es wird dabei vorausgesetzt, daß es sich um eine statistische Normalverteilung handelt. Dies ist jedoch in Anbetracht der großen Streuung der postprandialen Einzelwerte und aufgrund von Untersuchungen am Menschen (25) unsicher.

Der Abfall der Plasmaglukose in der zweiten Nachthälfte könnte durch eine nächtliche Abnahme der Katecholaminausschüttung bedingt sein (29). Eine Konstanz des nächtlichen Insulinspiegels fanden auch MALHERBE et al. am Menschen.

Nach diesen Untersuchungen waren auch die nächtlichen Glukosewerte konstant. LAMBERTZ und HOUET (1965) (26) fanden beim Menschen nachts höhere Insulinspiegel als während des Tages (Mitternachtsspiegel signifikant höher als 8-Uhr-Wert) und schließen daraus ebenso wie DESCHAMPS et al. (1969) (8) auf einen Tag-Nacht-Rhythmus der Insulinsekretion. Letztere Arbeitsgruppe fand allerdings eine maximale Insulinsekretion gegen 11 bis 12 Uhr. Sie erklären diesen Rhythmus mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der Mitoseraten der Zellen der Langerhans'schen Inseln (14). Bei unseren Untersuchungen liegen die mittleren nächtlichen Insulinwerte ausnahmslos höher als die zwischen 10 und 15 Uhr. Der Quotient Plasmainsulin/Plasmaglukose (I/G-Quotient) steigt nach den Mahlzeiten deutlich an und ist im Mittel in der ersten postprandialen Stunde vormittags um rund 11 % größer als nachmittags (9). Dagegen ist die Summe aller I/G-Quotienten zwischen 15.15 Uhr und 23.00 Uhr um 9 % größer als zwischen 8.15 und 15.00 Uhr. Demnach ist die Insulinempfindlichkeit unmittelbar nach der zweiten Fütterung geringer, während sie im weiteren Verlauf nachmittags größer ist als zwischen 11.00 und 15.00 Uhr. Der stärkere Anstieg des I/G-Quotienten morgens versuchen MALHERBE et al. (1969) (29) als "Resistance" gegen die Hormonwirkung infolge eines erhöhten Plasma-Cortisol-Spiegels am Morgen zu erklären. Allerdings fanden diese Autoren auch eine signifikant höhere Insulinfreisetzung nach der Morgenmahlzeit.

Abschließend sei vermerkt, daß die Vergleichbarkeit unserer Befunde mit denen am Menschen und an anderen Tierespecies durch Altersunterschiede und die verschiedene Zahl, Zusammensetzung und Verteilung der Mahlzeiten eingeschränkt ist (vgl. auch 23).

Teil II: Intragastrale und intravenöse Infusionsversuche

Material und Methodik

Für diese Versuche stand uns ein männliches, kastriertes Hanford-Miniaturschwein zur Verfügung mit einem anfänglichen Gewicht bei Versuchsbeginn von 38,4 kg und bei den letzten Versuchen von 50 kg. Das Tier war bei Versuchsbeginn 4 Monate alt und stand vom 3. 10. 1969 bis 7. 2. 1970 im Versuch. Während dieser Zeit wurden an dem Tier 13 Glukoseinfusionsversuche durchgeführt, die jedoch teilweise nicht in dieser Arbeit verwertet wurden. Das Tier wurde unter der gleichen Narkose (31) wie oben operiert und mit einem Vorhofkatheter, einem Katheter in die Vena cava inferior und einem Magenschlauch versehen. Der Magenschlauch wurde über eine zervikale Oesophagotomie in den Magen eingeführt. Der Oesophagus wurde von dem Schnitt aus, von dem die Vena jugularis aus freipräpariert wurde, dargestellt. Der Magenschlauch wurde etwa 60 cm eingeführt, am Oesophagus fixiert und ähnlich wie die Venenkatheter subcutan im Nackenbereich herausgeführt. Durch diese Präparation war die orale Nahrungsaufnahme weiterhin möglich (24, 27, 30).

Versuchsaufbau

Das Tier wurde erstmalig in dieser Versuchsreihe während des Versuchsablaufes nicht fixiert. Die elastisch aufgehängten Infusionsschläuche hatten genügend freien Spielraum, so daß sich das Tier während des gesamten Versuches frei bewegen konnte. Das Tier wurde rasch mit dem Untersucher vertraut, die häufigen Blutentnahmen waren problemlos. Der Versuchsablauf war somit für das Tier relativ stressarm. Es wurde mit einer Infusionspumpe exakt infundiert und zwar immer 1 g Glukose/kg Körpergewicht bei allen Konzentrationen. Bei der 2,5 %igen Glukose war demnach die Volumenbelastung am größten. Aus Vorversuchen war uns bekannt, daß diese Volumenmenge nicht ohne erhebliche Nebenwirkungen (Zittern, Unruhe u. ä.) toleriert wurden. Wir infundierten infolgedessen nur die Hälfte der Zeit, d. h. 2 1/2 Stunden. Die Infusion erfolgte in den Kavakatheter bzw. in

den Magenschlauch, das Blut wurde aus dem Vorhofkatheter entnommen. Das Tier war vor Versuchsbeginn jeweils ca. 18 Stunden nüchtern. Nach einer Nüchternblutentnahme wurde morgens ab 9 Uhr bei der 5-, 10- und 20 %igen Glukose 5 Stunden lang infundiert. Eine halbe Stunde nach Versuchsende erfolgte eine nochmalige Blutentnahme. Es wurden insgesamt 8 Infusionsversuche durchgeführt und zwar am 3. 10. 5 %ige Glukose intragastral, am 9. 10. 5 %ige Glukose intrakaval, am 17. 12. 10 %ige intrakaval, am 20. 12. 20 %ige Glukose intrakaval, am 10. 1. 20 %ige Glukose intragastral, am 15. 1. 10 %ige Glukose intragastral, am 20. 1. 2,5 %ige Glukose intragastral und am 7. 2. 2,5 %ige Glukose intrakaval (siehe auch Tabellen und Abbildung).

Ergebnisse der Infusionsversuche

Glukose

1. Plasmaglukose bei intrakavalen Infusionen:

Die Plasmaglukosewerte steigen bei allen Konzentrationen nach Infusionsbeginn innerhalb der ersten halben Stunde steil auf einen Maximalwert an, nach einem leichten Abfall während der nächsten 30 Minuten stellen sie sich auf ein "steady state" ein bis zum Ende der Infusion. 30 Minuten nach Infusionsende finden sich Blutglukosewerte, die ca. 20 - 40 mg/100 ml unter den Ausgangswerten liegen. Der größte Blutglukoseanstieg wird bei der 5 %igen Glukose erzielt, gefolgt von der 10, 20 und 2,5 %igen Glukose, wobei dieser Abfall auch der zeitlichen Reihenfolge der Infusionen entspricht.

2. Plasmaglukose bei intragastralen Infusionen:

Hier finden sich gegenüber den intravenösen Infusionen um ca. 10 Minuten verspätete Glukoseanstiege, die bei weitem nicht die Spitzen erreichen, wie bei den intravenösen Infusionen. Die Blutglukosewerte pendeln sich bei allen Konzentrationen relativ rasch auf ein gewisses "steady state" ein. Die Schwankungen betragen maximal 20 mg/100 ml.

Die Blutglukose liegt maximal 60 mg/100 ml über dem Ausgangswert. Nach Infusionsende fällt die Plasmaglukose lediglich bei der 5 %igen Glukose gering unter den Ausgangswert ab, bei der 2,5 - 10- und 20 %igen Glukose erreicht sie annähernd den Ausgangswert. Der bei der 5 %igen Glukose zu beobachtende maximale Spike von 195,5 mg/ml könnte auf einem Bestimmungsfehler beruhen, da er bei einer Kontrollinfusion sich nicht verifizieren ließ. Bei der intragastralen Infusion findet man keinen Zusammenhang mit der zeitlichen Folge der Infusionen.

Insulin

1. Plasmainsulin bei intrakavaler Infusion

In zeitlicher Korrelation zu dem Anstieg der Plasmaglukosespiegel ist bei allen Konzentrationen auch ein rascher Anstieg des Plasmainsulins zu verzeichnen. Der weitere Plasmainsulinspiegelverlauf zeigt nicht die gleiche Regelmäßigkeit wie bei der Plasmaglukose. Während des gesamten Infusionsverlaufes fallen bei allen Konzentrationen starke Schwankungen des Plasmainsulinspiegels auf. Bei allen Konzentrationen ist in guter zeitlicher Übereinstimmung mit dem Abfall der Plasmaglukose ein Insulinabfall zu beobachten. Bei der 5 %igen Glukose tritt dieser jedoch erstmals nach 60 Minuten auf, nach 150 Minuten werden gleichbleibende hohe Insulinspiegel (um 320 μ U/ml) erreicht. Bei der 20 %igen Glukose ist nach einem geringen Abfall nach 25 Minuten ein "steady state" für ca. 90 Minuten erreicht, dann treten auch hier starke Insulinschwankungen auf. Bei der 10 %igen Glukose wird der maximale Anstieg nach 30 Minuten erreicht; im folgenden Verlauf bestehen maximale Schwankungen zwischen 88 μ U/ml bis 270 μ U/ml. Bei all diesen Schwankungen ist kein Äquivalent zum Verlauf der Blutglukose zu finden. Nach Infusionsende ist ein unterschiedlich starker Abfall des Plasmainsulins zu beobachten, am schwächsten bei der 5 %igen Glukose, am stärksten bei der 20 %igen Glukose. Die Ausgangswerte werden jedoch in keinem Fall innerhalb 30 Minuten erreicht.

2. Plasmainsulin bei intragastraler Infusion

Bei der intragastralen Infusion finden sich ebenfalls im Gleichklang mit dem Plasmaglukoseanstieg ansteigende Plasmainsulinwerte. Es werden jedoch bei den verschiedenen Konzentrationen die ersten Spitzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht.

Bei der 2,5 %igen Glukose tritt nach 30 Minuten die erste Plasmainsulinspitze auf in Übereinstimmung mit der Blutglukosespitze. Während im weiteren Verlauf die Blutglukose wenig Änderungen erfährt, steigt das Plasmainsulin weiterhin an und zwar eine nächste Spitze nach 90 Minuten (198 $\mu\text{U/ml}$) und die maximale Spitze bei Versuchsende nach 150 Minuten (245 $\mu\text{U/ml}$).

Bei der 5 %igen Glukose wird erst 30 Minuten nach dem ersten Glukosegipfel ein maximaler Plasmainsulinanstieg erreicht (214 $\mu\text{U/ml}$), im weiteren Infusionsverlauf ist ein ständiger Wechsel zwischen hohen und niederen Insulinwerten zu verzeichnen bei relativ konstanten Glukosewerten. Ein zweiter maximaler Gipfel wird ebenso bei Infusionsende erreicht (210 $\mu\text{U/ml}$). Bei der 10 %igen Glukose wird nach 20 Minuten, 10 Minuten vor dem Glukosemaximum, ein maximaler Insulingipfel erreicht (305 $\mu\text{U/ml}$), nach 5 Minuten rascher Abfall auf 200 $\mu\text{U/ml}$, um 5 Minuten später wieder auf 295 $\mu\text{U/ml}$ anzusteigen. Von da ab ist ein relativ gleichmäßiger Abfall bis zum Versuchsende auf 205 $\mu\text{U/ml}$ in relativ geringen Schwankungen zu verzeichnen. Bei der 20 %igen Glukose finden sich in den ersten 30 Minuten in Übereinstimmung mit den Glukoseschwankungen auch Schwankungen des Plasmainsulins von nur geringfügigem Ausmaß. Gleichzeitig mit dem ersten Glukosegipfel nach 30 Minuten wird auch der erste Plasmainsulingipfel erreicht. Danach Abfall fast auf den Ausgangswert des Plasmainsulins und anschließend konstanter Anstieg des Plasmainsulins auf 93 $\mu\text{U/ml}$ bis zur Hälfte der Infusionszeit, danach wieder relativ gleichmäßiger Abfall bis Infusionsende auf 37 $\mu\text{U/ml}$. Bei der 2,5-, 5- und 10 %igen Glukose ist bei Infusionsende ein starker Abfall des Plasmainsulins zu verzeichnen, das bei der 5 %igen Glukose bis unter den Ausgangswert fällt. Bei der 20 %igen Glukose ist der Plasmainsulinabfall nur geringfügig, allerdings bestehen während der ganzen Infusionsdauer auch nicht die extrem hohen Insulinwerte und Insulinschwankungen, wie bei den anderen Konzentrationen (siehe Tabellen).

Diskussion

Die kritischen Punkte der Versuche sind:

1. Es handelt sich um eine Vorstudie, der noch weitere Versuche sich anreihen sollten. Es wurde nur an einem Tier jeweils ein Versuch in einer Konzentration durchgeführt. Aufgrund dieser geringen Versuchszahl können keine statistisch belegbaren Aussagen gemacht werden. Es kann lediglich aufgezeigt werden, ob sich Parallelen zu ähnlichen Versuchen am Menschen aufzeigen lassen.
2. Die Unnatürlichkeit derartig langer Belastungen eines Tieres, sowohl parenteral als auch enteral mit einem Monosaccharid bzw. mit unnatürlich hohen Volumenmengen bei den niederkonzentrierten Glukoseinfusionen.
3. Die relativ lange Gesamtdauer des Versuchsprogramms und der dadurch bedingten Alterung des Tieres.
4. Die ungeklärten Resorptionsverhältnisse bei den enteralen Infusionen.

(Aus eigenen Röntgenuntersuchungen an anderen Tieren konnte man ersehen, daß das Miniaturschwein eine große Magenkapazität besitzt und infolgedessen die tatsächlich zur Resorption gelangende Glukosemenge großen Schwankungen unterworfen sein kann.)

Bei der intravenösen Glukoseinfusion ist, wie bei mehreren Autoren in vergleichbaren Versuchen am Menschen beschrieben (18, 19, 20, 21), nach einem schnellen Anstieg und geringem Abfall der Blutglukosewerte ein Sich-Einpendeln auf ein "steady state" zu beobachten. Bei den intrakavalen Infusionen tritt der höchste initiale Plasmaglukosespiegel bei der 5 %igen Glukose auf, gefolgt von der 10 %igen. Die Werte der 20 %igen und 2,5 %igen Glukose liegen im selben Bereich. In relativ guter zeitlicher Übereinstimmung ist ein rascher

Anstieg des Plasmainsulins zu beobachten. Es sind dabei allerdings nicht dieselben Abstufungen des initialen Anstiegs wie bei der Glukose, zu finden. Bei dieser Studie existiert jedoch nur ein Versuch von jeder Konzentration. Infolgedessen kann keine signifikante Aussage gemacht werden über die Abhängigkeit des Serumglukose- bzw. Insulinspiegels bei Glukoseinfusionen verschiedener Konzentration.

Für den hier gefundenen unterschiedlichen Anstieg des initialen Blutglukosewertes in Abhängigkeit von der infundierten Glukosekonzentration ergeben sich folgende Erklärungsmöglichkeiten:

a) Ein unmittelbarer Einfluß der Konzentration auf Insulinsekretion stimulierende Rezeptoren, die erreicht werden, bevor eine gleichmäßige Glukosedurchmischung erreicht worden ist. Dafür sprächen die abfallenden Initialspitzen von der 5 %igen Glukose bis zur 20 %igen Glukose. Es wäre dabei anzunehmen, daß die konzentriertere 20 %ige Glukose eine verstärkte Stimulierung der hypothetischen Rezeptoren bewirkt. Heraus fällt jedoch die 2,5 %ige Glukose, die gleiche Glukosespitzen wie die 20 %ige Glukose zeigt (siehe Tabellen).

Überdies wird bei der 20 %igen Glukose auch nicht der demnach zu erwartende höchste Insulinanstieg gefunden. Der im Durchschnitt höchste Insulinspiegel wird bei der 5 %igen Glukose erreicht. Der durchschnittliche Quotient aus Plasmainsulin zu Plasmaglukose (I/G-Quotient) liegt mit 4,3 am günstigsten bei der 10 %igen Glukose.

b) Reine Volumeneffekte (bzw. Verdünnungseffekte)

Mit niedrigerer Glukosekonzentration bei gleicher infundierter Glukosemenge/kg und Zeiteinheit wird immer mehr Wasser zugeführt. Man könnte annehmen, die am niedrigsten konzentrierten Infusionen zeigten die niedrigsten initialen Plasmaglukose- und -insulinwerte. Dies ist jedoch bei diesen Versuchen nicht zu sehen. Hämatokrituntersuchungen (42) bei ähnlichen Versuchen haben außerdem gezeigt, daß bei Infusionen verschieden konzentrierter Lösungen keine Änderungen des Hämatokrits auftreten.

c) Die nachfolgenden Infusionen werden durch die vorausgegangenen beeinflusst.

Aus der Humanphysiologie ist geläufig, daß die Kohlenhydrattoleranz durch vorherige Kohlenhydratbelastungen beeinflusst wird. Nach Angaben von BUTTERFIELD (5) fallen Glukosewerte im Glukosetoleranztest am Menschen an aufeinanderfolgenden Tagen zunehmend niedriger aus. Auch SCHUCK (42) fand, daß die initiale Glukosebelastung unabhängig von der Konzentration die höchsten initialen Glukosewerte erbrachte.

Auch bei diesen Untersuchungen findet sich der größte initiale Glukoseanstieg bei dem ersten Infusionsversuch (5 %ige Glukose). Der Abfall der initialen Glukosespitzen bei weiteren Infusionsversuchen entspricht der zeitlichen Reihenfolge. Zusätzlich war bei diesem Tier eine weitere Glukosebelastung gegeben:

Erstens durch die intragastralen Infusionen und zweitens durch Glukoseinfusionen, die außerhalb dieser Studie gemacht wurden, jedoch in demselben Zeitraum, in dem die intrakavalen Infusionen durchgeführt wurden. Es ist somit eine zunehmende Verbesserung der Kohlenhydrattoleranz gegeben. Der Abfall der initialen Glukosespitzen scheint dadurch am zufriedenstellendsten geklärt. In dieses Bild paßt auch der Versuch mit der 2,5 %igen intrakavalen Glukoseinfusion, die ja am Ende der Versuchsreihe stand.

d) Außerdem sind Kombinationen dieser Mechanismen denkbar.

Bei dem Plasmainsulinspiegel ist entsprechend dem initialen Glukoseanstieg auch ein initialer Plasmainsulingipfel zu verzeichnen, - und zwar der höchste Wert bei der 5 %igen Glukoseinfusion, gefolgt von der 10 %igen. Der Wert bei der 2,5 %igen Glukose liegt jedoch über dem der 20 %igen Glukose. Auffällig ist, daß sich der Insulinspiegel bei allen Versuchen nicht auf ein "steady state" einpendelt trotz des relativ gleichmäßigen Glukosespiegels während der weiteren Infusionszeit. Der durchschnittliche Quotient Plasmainsulin/Plasmaglukose (I/G-Quotient) ist bei der 10 %igen Glukose gering höher (4,3) als bei der 5 %igen; am niedrigsten ist der I/G-Quotient

bei der 2,5 %igen Glukose (3,7). Es ist somit beim Plasmainsulin keine vermehrte Ausschüttung durch vorausgegangene Glukosebelastungen zu erkennen.

Bei der oralen Glukosezufuhr treten etwas verzögert im Vergleich mit der intrakavalen Zufuhr initiale Plasmaglukosespitzen auf, die jedoch bei allen Konzentrationen nur gering über dem Nüchternwert liegen (20 - 30 mg/100 ml), und sich auch nicht so deutlich abheben, wie bei den intrakavalen Infusionen. Im weiteren Infusionsverlauf wird ein relativ gleichmäßiger Plasmaglukosespiegel erreicht. Die Plasmaglukosewerte bei den verschiedenen Konzentrationen unterscheiden sich während der ganzen Infusionszeit nur gering. Bei vergleichbaren Untersuchungen am Menschen (32) werden jedoch erhebliche Schwankungen beschrieben. Es ist dabei doch zu bedenken, daß die Glukosezufuhr bei diesen Versuchen nicht so kontinuierlich erfolgte, wie bei den durch uns durchgeführten Versuchen mit der dauerhaft liegenden Magensonde. Ebenso im Gegensatz zu diesen Untersuchungen wird der initiale Plasmaglukosegipfel bei der 2,5-, 5- und 20 %igen Glukoseinfusion durch Plasmaglukosewerte im weiteren Versuchsablauf überschritten. Insgesamt liegen die durchschnittlichen Plasmaglukosespiegel bei der oralen Zufuhr niedriger, als bei der intrakavalen.

Während bei den Untersuchungen am Menschen (32) bei der oralen Belastung die Plasmainsulinspiegel niedriger lagen, als bei der intravenösen, finden sich hier bei der 10 %igen oralen Glukosebelastung teilweise höhere Plasmainsulinspiegel und bei der 2,5 %igen Glukose ein annähernd gleicher Plasmainsulinspiegel wie bei der intrakavalen Zufuhr.

Die bei der intrakavalen Infusion gefundene Stimulierung der Kohlenhydrattoleranz durch vorausgegangene Kohlenhydratbelastungen kann bei der oralen Infusion nicht nachgewiesen werden, weder im Plasmaglukosespiegel noch im Plasmainsulinspiegel.

Auffallend sind die starken Schwankungen des Plasmainsulins auch bei der intragastralen Infusion

a) im Gegensatz zu dem relativ homogenen Plasmaglukosespiegel bei allen Konzentrationen,

b) im Gegensatz zu den gleichmäßigen Plasmainsulinspiegeln bei der Studie des Verhaltens von Plasmainsulin und Plasmaglukose im Tagesverlauf bei normaler Fütterung des Miniaturschweines. Die Pylorusfunktion kann dabei als unbekannter und unbestimmbarer Faktor angesehen werden. Es ist auch nichts über die Menge der im Intestinum verbliebenen Glukose bekannt. Nach Untersuchungen von MEHNERT (10, 33) soll der Pylorus die Magenentleerung über die intragastrale Konzentration so steuern, daß die Glukose fast vollständig im oberen Dünndarm resorbiert werden kann. Dabei kann eine Zufuhr rate von ca. 1,0 g/kg/Std. als maximal angesehen werden für die intestinale Glukoseresorptionskapazität (34). Die schubweise Magenentleerung, die intestinale Resorptionsverzögerung und der Einfluß weiterer Faktoren zwischen Intestinum und Leber werden auch schon von GÖTZ (16) diskutiert.

Nach Untersuchungen am Menschen (32) kann angenommen werden, daß sich bei Zufuhr rates bis zu 1,0 g Glukose/kg/Std. ein Gleichgewicht zwischen Magenauffüllung und -entleerung einstellt. Es ist jedoch dabei keine Aussage gemacht über die Menge, die tatsächlich zur Resorption kommt. Weiter unbekannt ist die Konzentration, die den Pylorus steuert, wenn man zwar gleiche Glukosemengen/kg und Zeiteinheit, jedoch in verschiedener Konzentration infundiert. Über die dabei auftretenden Volumenverschiebungen und Konzentrationsveränderungen ist unter den hier gewählten Bedingungen nichts bekannt. Es müßte bei der bekannten optimalen Resorption im Dünndarm der Pylorus ausgeschaltet werden, um zu einer Aussage über den Einfluß von Infusionen verschiedener Glukosekonzentrationen ins Intestinum zu kommen.

Es zeigt sich jedoch, daß die Insulinspiegel in Relation zu den Blutglukosespiegeln unter der oralen Belastung stärker ansteigen, als bei der intravenösen Zufuhr: 10 %ige Glukose: I/G-Quotient 10,4 bei intragastraler Infusion, bei intrakavaler Infusion 4,3; I/G-Quotient bei 2,5 %iger Glukose bei intragastraler Infusion 5,9, bei intrakavaler Infusion 3,7, I/G-Quotient bei 5 %iger Glukose 5,4 bei intragastra-

ler Infusion 5,9, bei intrakavaler Infusion 3,7, I/G-Quotient bei 5 %iger Glukose 5,4 bei intragastraler Infusion und 4,0 bei intrakavaler Infusion. Heraus fällt die 20 %ige Glukose mit einem I/G-Quotienten von 1,2 bei intragastraler Infusion und 2,7 bei intrakavaler Infusion. Es findet sich jedoch zumindest in den ersten drei Versuchen ein Hinweis, daß eine relativ stärkere Insulinsekretion bei oraler Belastung als bei intrakavaler Belastung stattfindet, obwohl die Serumglukosespiegel deutlich niedriger liegen. Dies entspricht auch anderen Beobachtungen (36, 38, 40) die diese Wirkung auf gastrointestinale Hormone zurückführen.

Zusammenfassung

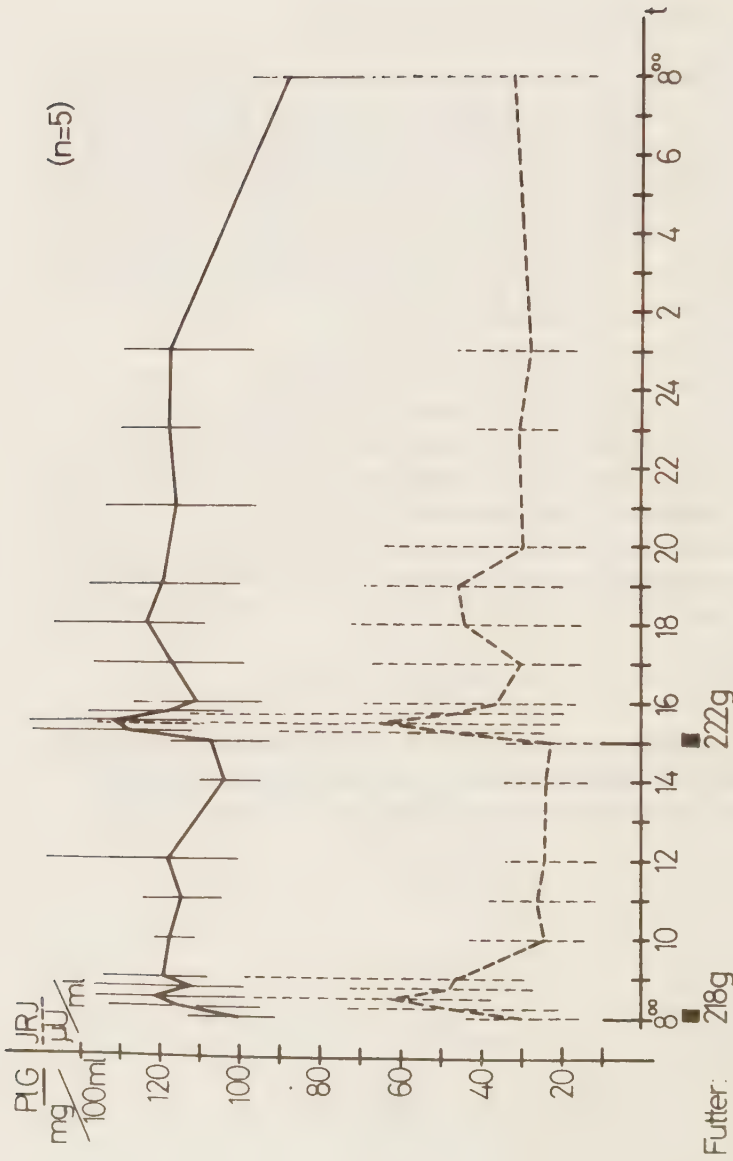
1. Es wurden an 5 Miniatschweinen 24-Stunden-Versuche unternommen mit einer morgendlichen und mittäglichen Fütterung. Untersucht wurden dabei die zirkadianen Schwankungen von Glukose und Insulin. Es fanden sich dabei Hinweise auf physiologische Schwankungen im zirkadianen Insulinverhalten.

2. An einem Tier wurden 8 Infusionsversuche mit Glukoselösungen verschiedener Konzentrationen durchgeführt, wobei die Menge Glukose/Zeiteinheit jeweils konstant gehalten wurde.

Vier Infusionen (2,5-, 5-, 10- und 20 %ige) wurden in die Vena cava appliziert, die gleichen Konzentrationen wurden im Vergleich dazu in den Magen infundiert. Es zeigte sich dabei erstens, daß auch beim Miniatschwein mit einiger Wahrscheinlichkeit eine Stimulierung der Kohlenhydrattoleranz bei intravenösen Infusionen auftritt und zweitens, daß bei intragastraler Infusion möglicherweise ebenfalls, wie in anderen Untersuchungen schon nachgewiesen, eine vermehrte Insulinfreisetzung aufgrund von im Intestinum befindlichen Faktoren stattfindet.

3. Die Versuche sind als Vorversuche zu werten.

4. Es konnte erneut bestätigt werden, daß sich das Miniatschwein als leicht zu haltendes Labortier in der experimentellen Medizin speziell auch für Stoffwechsel- und Hormonuntersuchungen eignet.



Mittelwerte ($n = 5$) der zirkadianen Glucose- und Insulinwerte im Plasma beim Miniaturschwein. Der Streubereich der Einzelbestimmungen ist durch senkrechte Striche dargestellt. (Die Futtergewichtsangaben beziehen sich auf das Trockenfutter.)

Zirkadiane Tabelle

Tages-zeit	8.00	Futter	8.15	8.30	8.45	9.00	10.00	11.00	12.00	14.00	15.00	
Tier-Nr.												
				<u>Plasma-Glucose (mg/100 ml)</u>								
38	105	190	133	136	136,8	118,1	117	117,8	148,3	110	114	
39	98,5	200	119,1	114	110	134	116,9	104,2	103,5	104,1	117	
40	91	230	113,8	98,2	104,2	126,2	119,6	111	100,2	94,6	92,6	
41	94,5	350	94,5	132,6	112	108,1	112	115,4	114,3	103,8	99,4	
42	112,9	120	115	124,5	98,5	107,4	121	124	122	107,4	113,2	
x (n = 5)	100,4	218	115,1	121,1	112,3	118,8	117,3	114,5	117,7	104	107,2	
				<u>Plasma-Insulin (μU/ml)</u>								
38	18,5		49,5	96,5	72,5	29,5	42,5	33,5	34	20,5	21,5	
39	34,5		34,3	72	27,5	32	21,5	11,5	23,5	28,5	34	
40	15,5		74	62,5	32,5	40,5	18,8	38,5	11,5	13,5	12,5	
41	40		59,5	47	48	99	19,5	25,5	29,5	22,5	15	
42	43		21	37,5	59,5	32	14,5	22,5	22,5	34,5	31	
x (n = 5)	30,3		47,7	63,1	48	46,6	23,4	26,3	24,2	23,9	22,8	
				<u>I/G-Quotient</u>								
(n = 5)	0,301		0,415	0,522	0,427	0,392	0,200	0,230	0,206	0,230	0,213	

Fortsetzung Zirkadiane Tabelle

Futter	15.15	15.30	15.45	16.00	17.00	18.00	19.00	21.00	23.00	1.00	8.00
<u>Plasma-Glucose (mg/100 ml)</u>											
250	120,1	136	138	126,5	136,4	147	137,4	119,5	110,2	121	68,8
230	112	130	110,9	101,5	113,8	109,1	105,2	96,1	112	129	92,5
250	152	152,4	104	94,6	98,9	121	100	117,8	123,6	116,4	97,1
350	137,5	128	117	116,5	110,8	110,6	117,3	114,3	114	96,4	89,6
30	114	111,9	119,3	116,9	126	128,9	137,4	133,5	129,8	126	92,6
222	127,1	131,7	117,8	111,2	117,2	123,3	119,5	116,2	117,9	117,8	88,1
<u>Plasma-Insulin (μU/ml)</u>											
74	103	129	110	68	44,5	81					
67	136	113	69,5	67	23,5	32,5		24,5	21	24,5	24,5
29	20,5	19,5	16,5	24	51,5	56,5		20,5	31	46	68,5
91,5	91	24,5	25,5	17	15	19,5		24,5	29,5	16,5	11
25	55	46	39	15	58,5	51,5		14	29,5	13,5	18
24,5	22	24,5	31	28	72	69		64	41	38,5	36,5
47,4	64,9	45,5	36,3	30,2	44,1	45,8		29,5	30,4	27,8	31,7
<u>I/G-Quotient</u>											
0,373	0,493	0,387	0,327	0,268	0,358	0,383		0,253	0,258	0,236	0,360

Tabelle 1

2,5 % Glucose, Blutentnahme aus dem rechten Vorhof

1. Infusion in die Vena cava (7. 2. 70)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180
Gluc	54,2	103	100	119	90,6	91,2	84,7	75,4	81,7	83,5	79,5	44,2
Ins	13,5	135	122	205	203	200	136	92,0	201	119	171	37,5
											mg%/ml	μU/ml

Durchschnittlicher Glucosewert (

$$\bar{n} = \left(\sum n - 180 - 12 \cdot n_0 \right) : 12$$

Durchschnittlicher Insulinwert (Insulin/Glucose-Quotient:

29,7 mg%/ml
112,6 μU/ml
3,7 μU/mg%

2. Infusion in den Magen (20. 1. 70)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180
Gluc	60,6	65,4	70,6	77,6	77,6	80,5	85,4	77,7	82,4	73,0	78,4	80,6
Ins	16	28,5	77,5	99	77	101	122	123	198	107	295	91
											mg%/ml	μU/ml

Durchschnittlicher Glucosewert (

$$\bar{n} = \left(\sum n - 180 - 12 \cdot n_0 \right) : 12$$

Durchschnittlicher Insulinwert (Insulin/Glucose-Quotient:

15,2 mg%/ml
91,0 μU/ml
5,9 μU/mg%

Tabelle 2

5 % Glucose, Blutentnahme aus dem rechten Vorhof

1. Infusion in die Vena cava (9. 10. 69)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
Gluc	62	79,5	119,2	134,8	162	164	181	167,5	126	107,5	---	128,2	104	103	104	104	31,7 mg%/ml
Ins	31,5	217	220	243	215	290	255	305	85,5	285	241	310	320	320	325	325	295 μ U/ml

Durchschnittlicher Glucosewert (

55,0 mg%/ml

$$\bar{\eta} = \left(\sum \eta_0 - 330 - 17 \cdot \eta_0 \right) : 17$$

Durchschnittlicher Insulinwert (

220,4 μ U/ml

Insulin/Glucose-Quotient:

4,0 μ U/mg%

2. Infusion in den Magen (3. 10. 69)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330 mg%/ml
Gluc	76,5	195,5	77,5	78,1	85,5	86,4	88,0	76,4	74,5	80,6	76,0	75,9	88,5	93,5	93,2	93,8	69,5 mg%/ml
Ins	42	35,5	27,5	35	91	115	138	214	21,5	196	57	63	144	168	102	210	121/3 μ U/ml

Durchschnittlicher Glucosewert (

12,5 mg%/ml

$$\bar{\eta} = \left(\sum \eta_0 - 330 - 17 \cdot \eta_0 \right) : 17$$

Durchschnittlicher Insulinwert (

67,5 μ U/ml

Insulin/Glucose-Quotient:

5,4 μ U/mg%

Tabelle 3

10 % Glucose, Blutentnahme aus dem rechten Vorhof

1. Infusion in die Vena cava (17. 12. 69)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
Gluc	81,2	106	135	153	135	118	132,5	94	94	---	100	103	97	89	87,5	75	31
Ins	75	80,5	145	215	130	295	185	215	117	170	88	270	133	87,5	200	250	105
																	mg%/ml
																	μU/ml

Durchschnittlicher Glucosewert ($\bar{\eta} = \left(\sum \eta_0 - 330 - 17 \cdot \eta_0 \right) : 17$) 20, 3 mg %/ml

Durchschnittlicher Insulinwert (87, 4 μU/ml

Insulin/Glucose-Quotient: 4, 3 μU/mg%

2. Infusion in den Magen (15. 1. 70)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Gluc	43,5	51,6	50,6	55,9	62,7	68,3	64,7	62,4	54,6	62,7	61,2	60,6	62,4	60,0	53,0	51,2	56,5	44,6
Ins.	52,5	94,0	113	210	305	200	295	265	280	275	185	255	205	154	185	205	107	105
																		mg%/ml
																		μU/ml

Durchschnittlicher Glucosewert (22, 2 mg %/ml

Durchschnittlicher Insulinwert (247, 4 μU/ml

Insulin/Glucose-Quotient: 11, 1 μU/mg%

Tabelle 4

20 % Glucose, Blutentnahme aus dem rechten Vorhof

1. Infusion in die Vena cava (20. 12. 69)

min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
Gluc	53	78,7	110,0	109,0	117,0	95,5	88,7	97,4	93,8	85,7	95,5	93,3	83,0	99,4	77,0	77,0	23,7 mg%/ml
Ins	41,5	62,5	88	165	145	133	143	150	150	154	107	251	64	210	170	216	45,5 μ U/ml

Durchschnittlicher Glucosewert ($\bar{\eta} = (\sum \eta_o - 330 - 17 \cdot \eta_o) : 17$) 33,9 mg%/ml

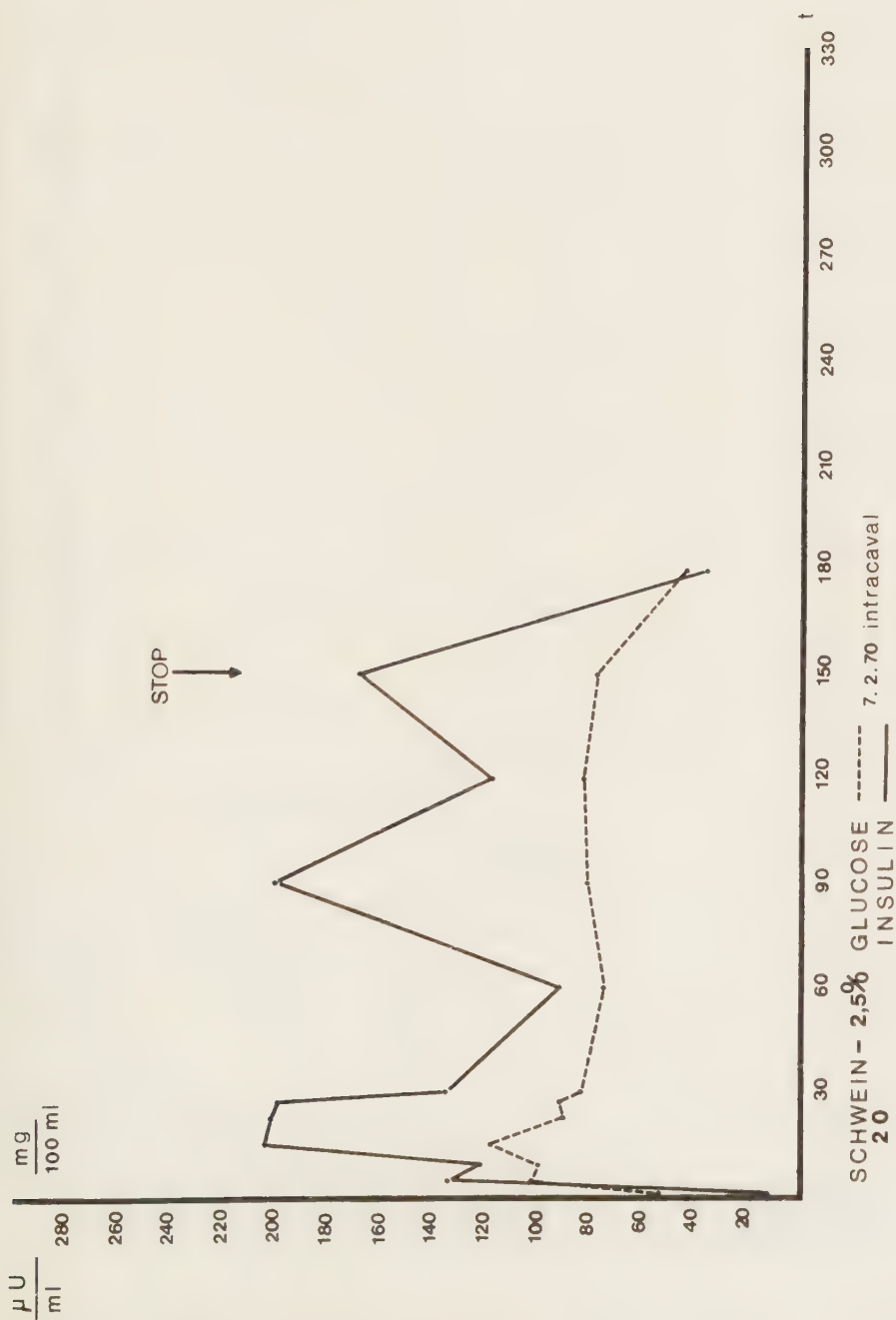
Durchschnittlicher Insulinwert ($\bar{\eta} = (\sum \eta_o - 330 - 17 \cdot \eta_o) : 17$) 93,5 μ U/ml
 Insulin/Glucose-Quotient: 2,7 μ U/mg%

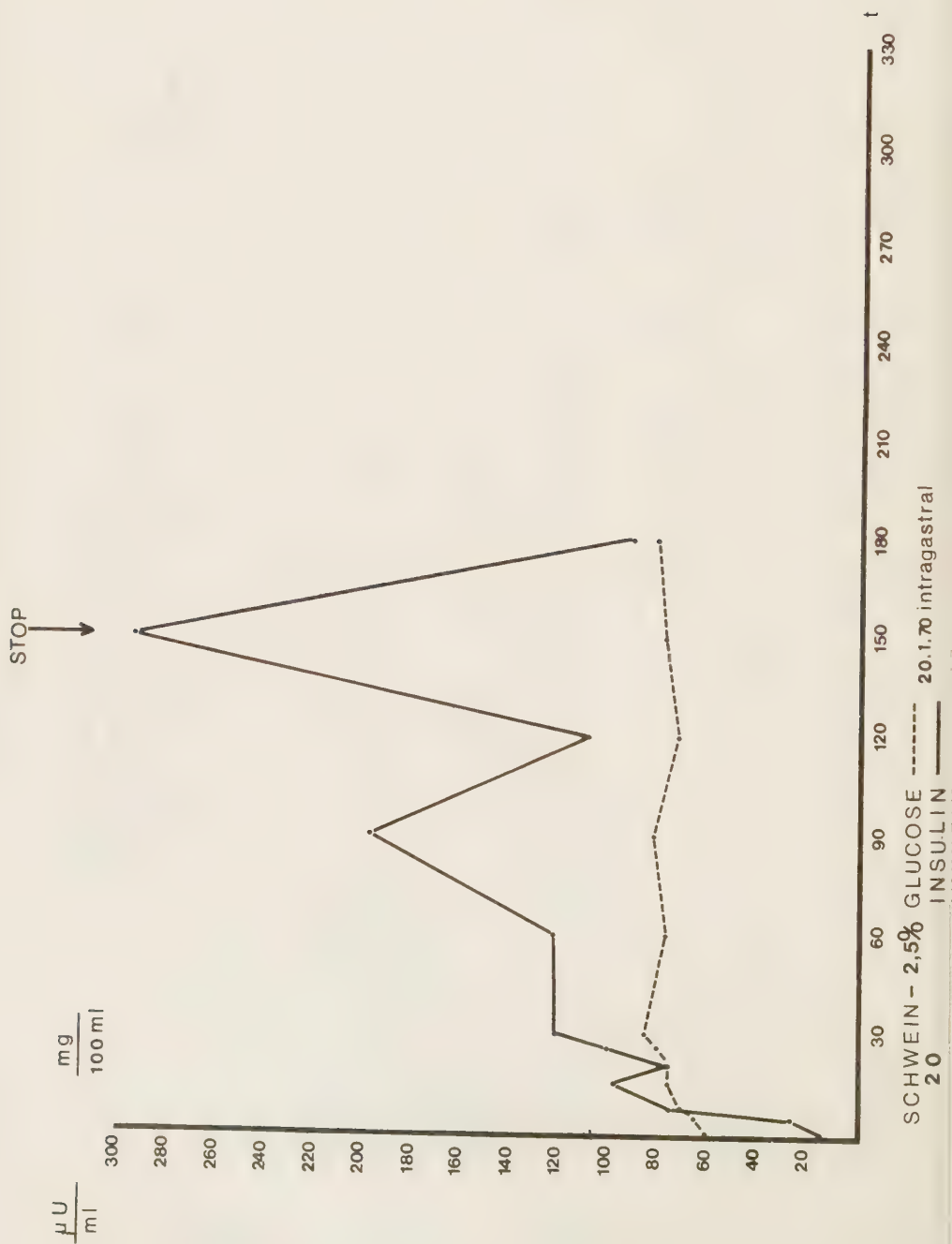
2. Infusion in den Magen (10. 1. 70)

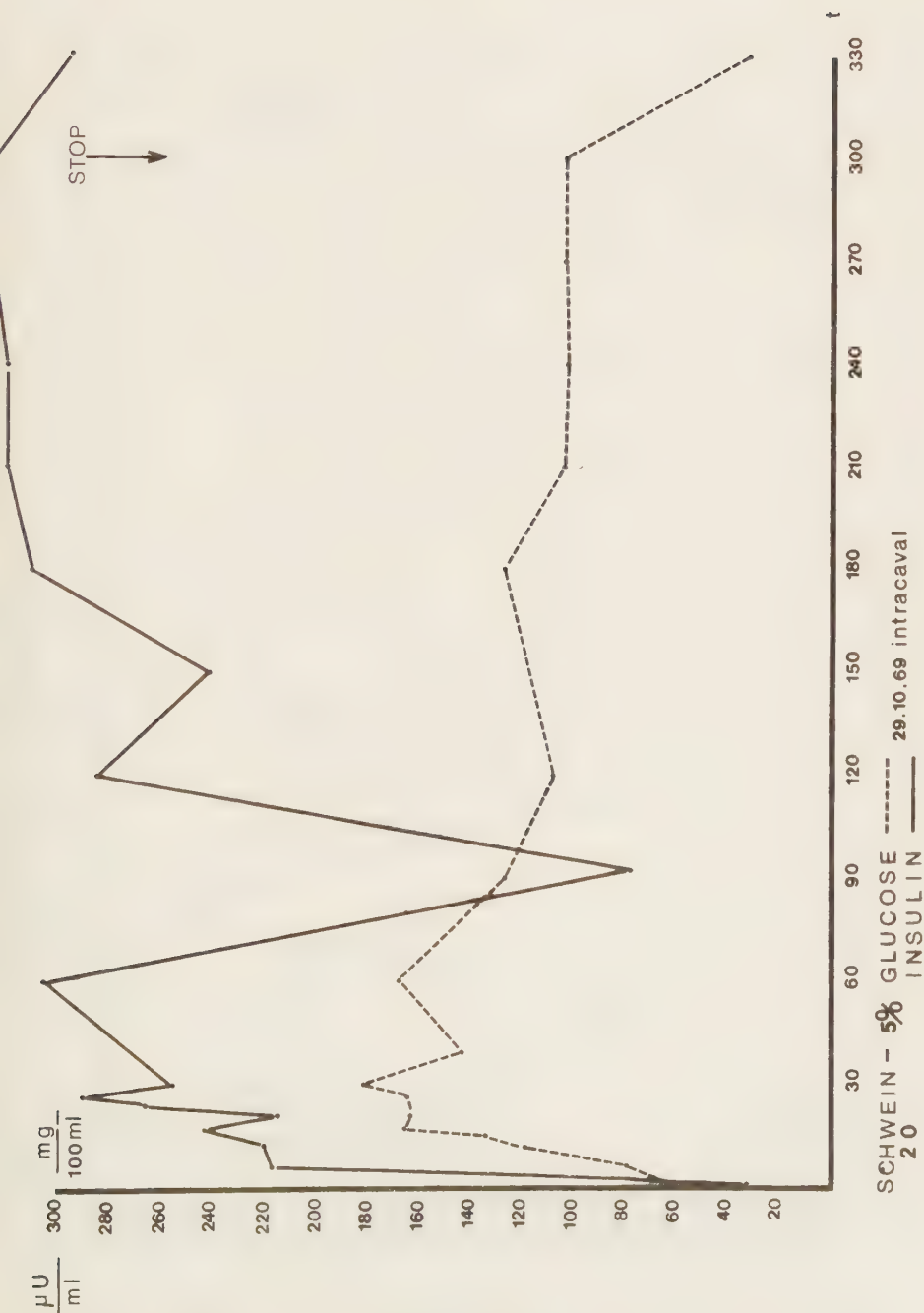
min	0	5	10	15	20	25	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
Gluc	75,5	61,7	72,0	87,0	85,0	91,4	95,0	94,0	100	78,2	85,0	83,6	81,2	72,5	76,9	87,5	79,2 mg%/ml
Ins	16,2	33,0	17,7	45,0	49,5	61,0	17,0	48,5	67,5	80,0	93,5	49,5	73,5	55,5	45,0	37,5	17,5 μ U/ml

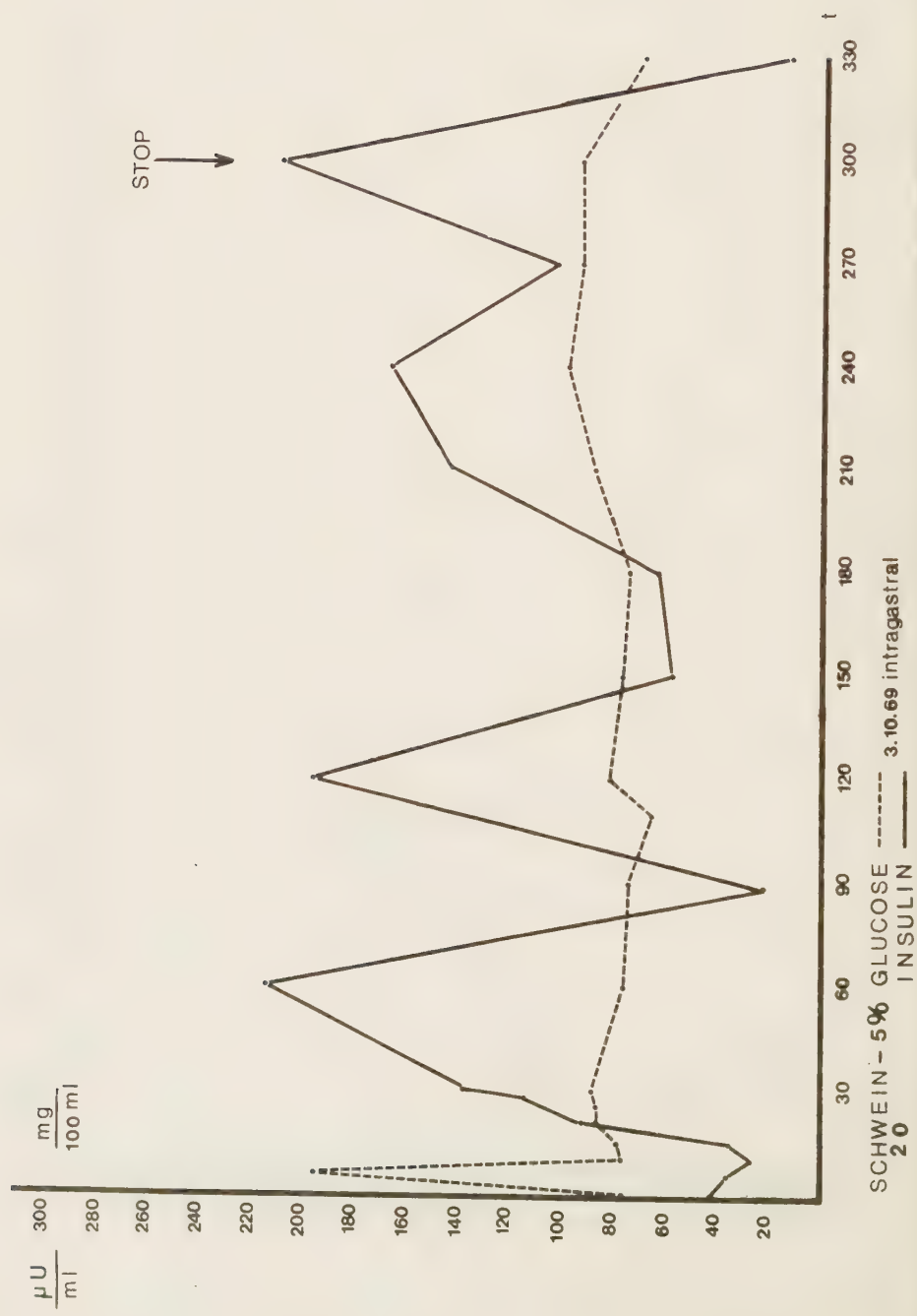
Durchschnittlicher Glucosewert ($\bar{\eta} = (\sum \eta_o - 330 - 17 \cdot \eta_o) : 17$) 23,9 mg%/ml

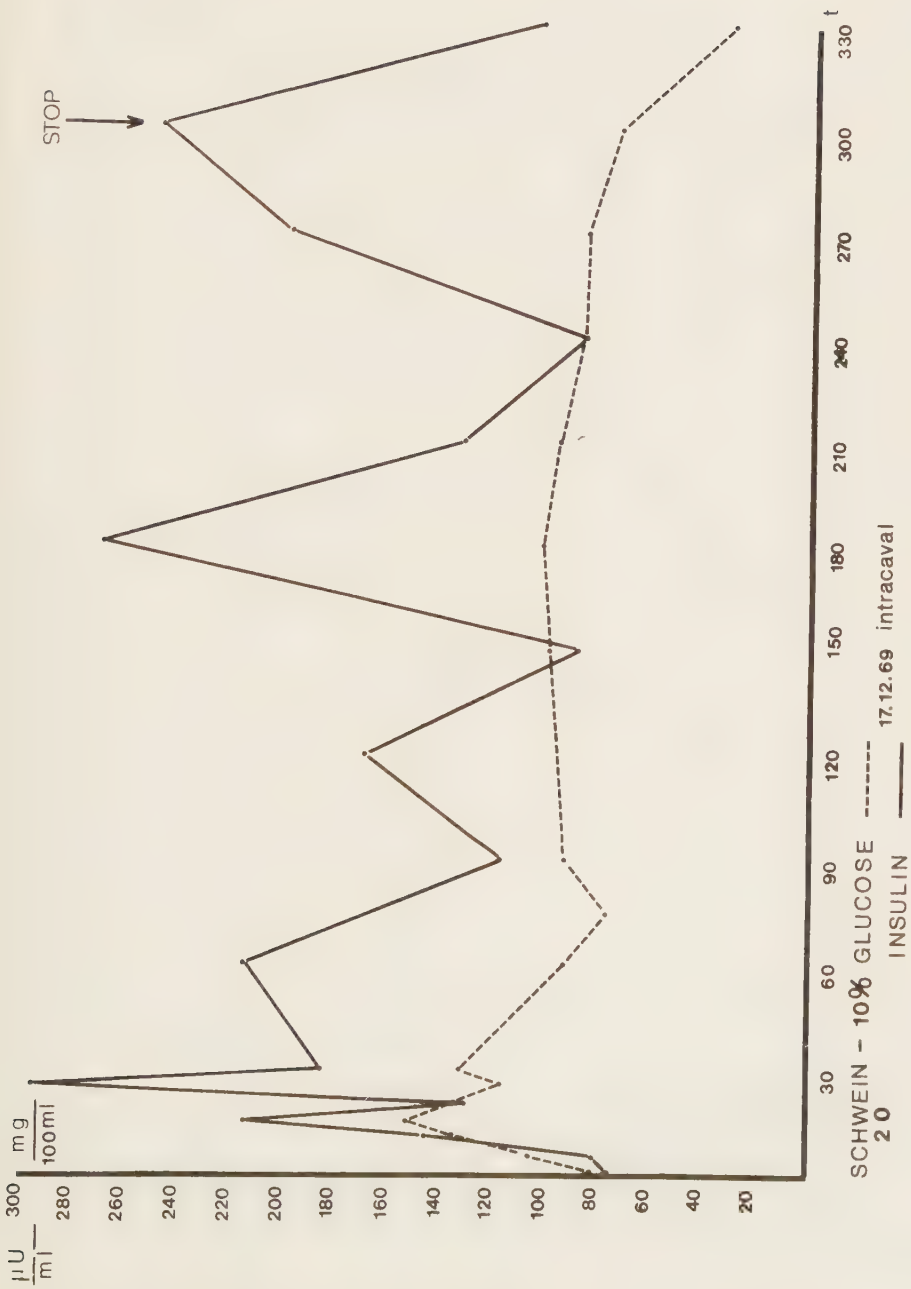
Durchschnittlicher Insulinwert ($\bar{\eta} = (\sum \eta_o - 330 - 17 \cdot \eta_o) : 17$) 28,7 μ U/ml
 Insulin/Glucose-Quotient: 1,2 μ U/mg%

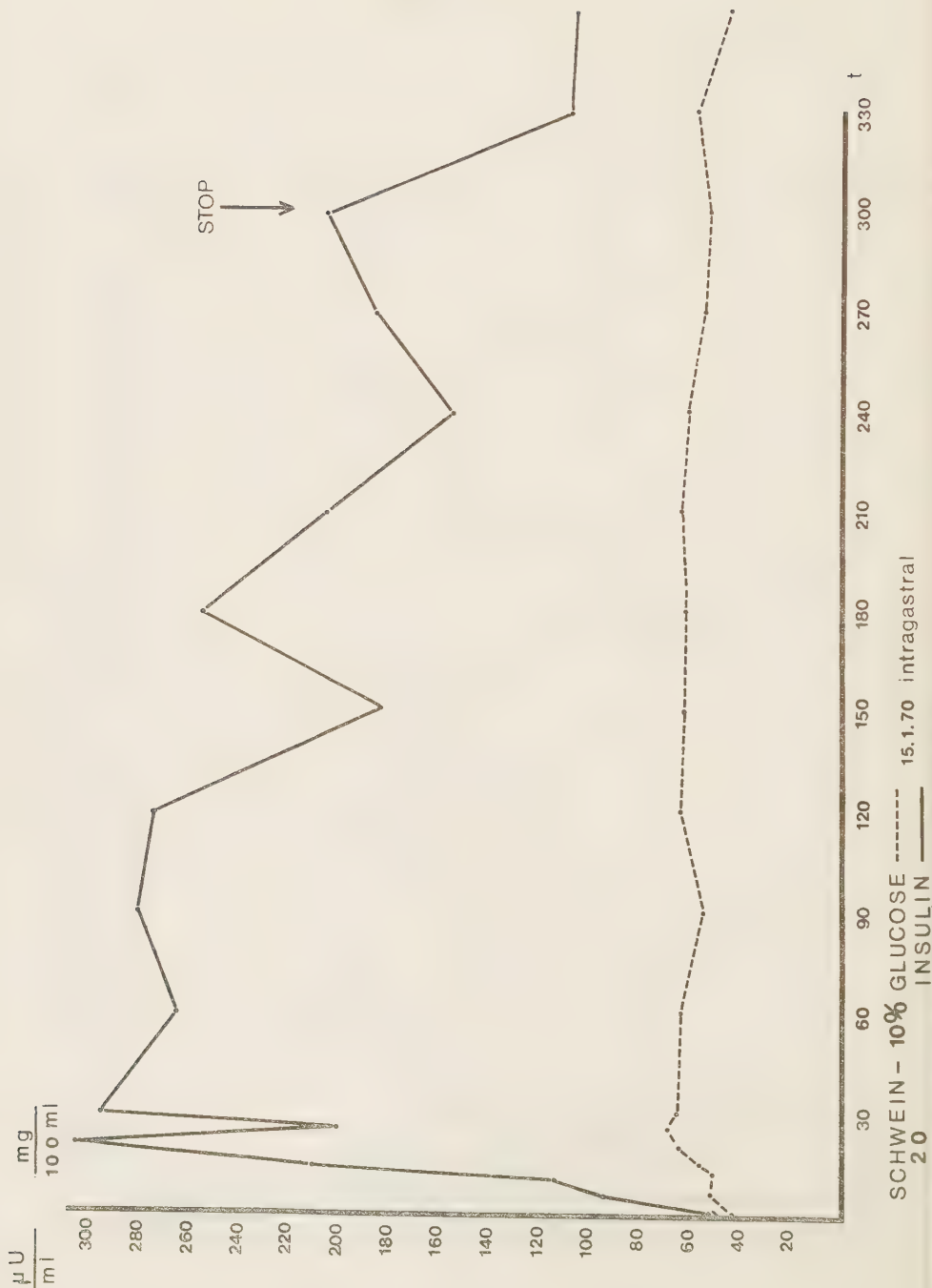


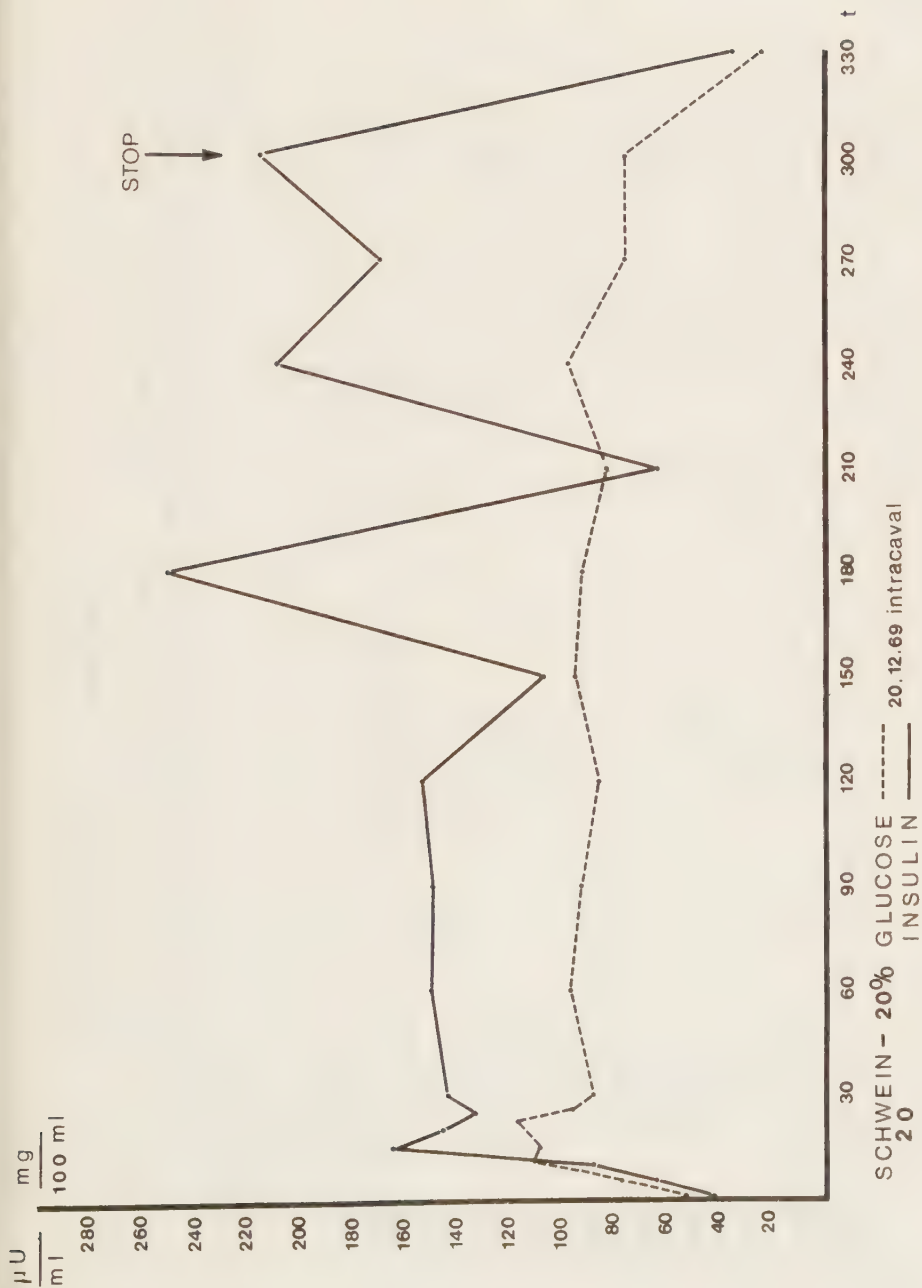


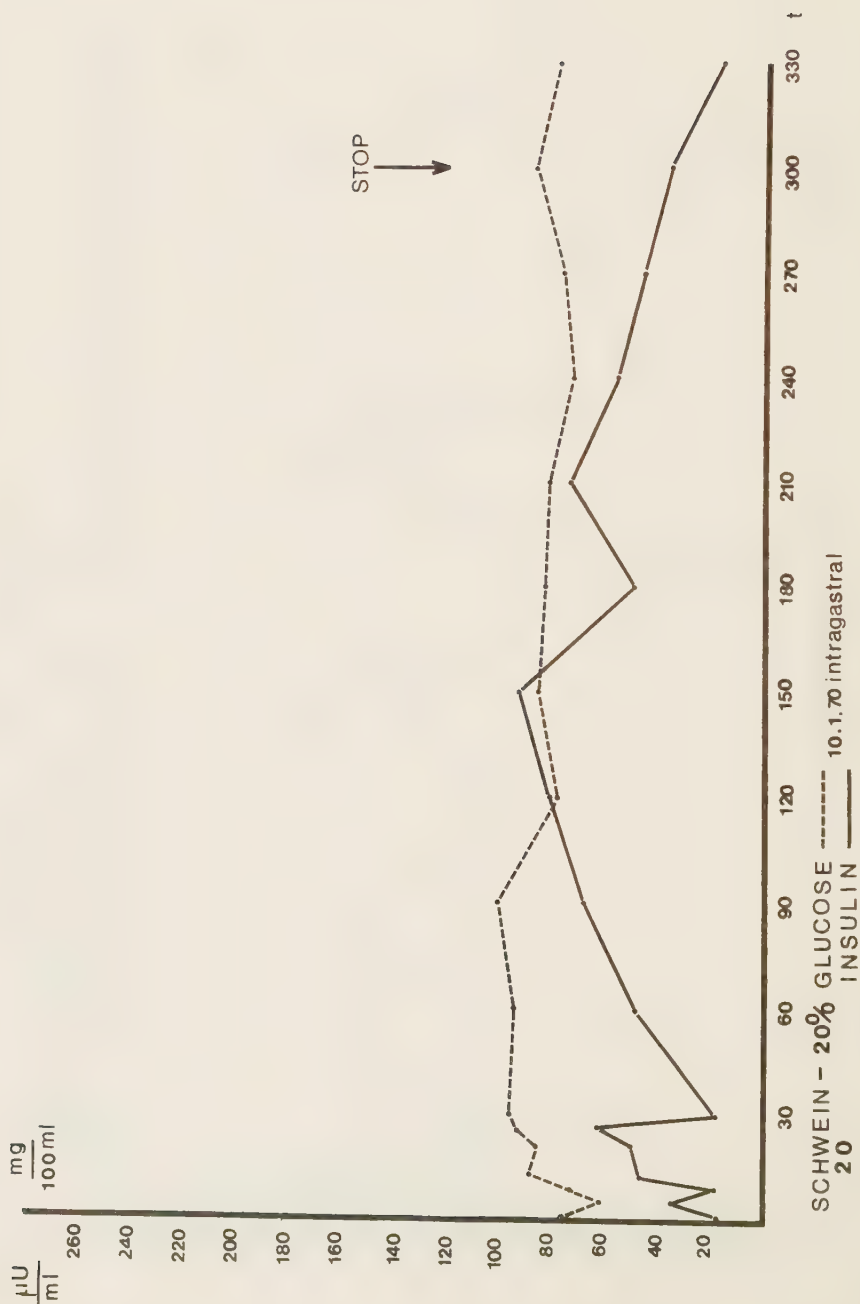












LITERATUR

- (1) APARITIO, N.J., PUCHULU, F.E., GAGLIARDIONO, J.J.:
Circadian variations of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects.
Diabetes 23, 132 - 137, 1974.
- (2) BARTER, P.J., CARROLL, K.F., NESTEL, P.J.:
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty acids, and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man.
J. Clin. Invest., 50, 583 - 591, 1971.
- (3) BERKOWITZ, D.:
Glucose tolerance, free fatty acids, and serum insulin responses in patients with cirrhosis.
New. Series, Oct. 1969.
- (4) BUSTAD, L.K., 1966:
Pigs in the laboratory.
Sci Assoc. 214, 94.
- (5) BUTTERFIELD, W.J.H., HANLEY, T., WHICHELOW, M.J.:
Peripheral metabolism of glucose and free fatty acids during oral glucose tolerance test.
Metabolism, 8, 851 - 856, 1965.
- (6) DAHME, E.:
Das Schwein, ein Versuchstier für experimentelle Arterioskleroseforschung.
Z. ges. exp. Med. 145, 305 - 311, 1968.
- (7) DAHME, E., KALICH, J., KAISER, E.:
Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford Miniaturschwein unter normalen und experimentellen Bedingungen.
Atherosclerosis 14, 153 - 168, 1971.

- (8) DESCHAMPS, I.J., HEILBRONNER, J., CANIVET et
H. LESTRADET, 1969:
Les variations spontanées de l'insuline au cours des vingtquatre
heures chez des sujets normaux.
La Presse Med., 77. 1815 - 1817.
- (9) FREINKEL, N., MAGER, M., VINNICK, L.:
Cyclicality in the interrelationships between plasma insulin and
glucose during starvation in normal young men.
J. Lab. Clin. Med. 71, 171 - 174, 1968.
- (10) FÖRSTER, H., MEHNERT, H.:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von Zuk-
kern am lebenden Tier. I. Mitteilung. Zur Frage einer Substrats-
sättigungskurve für die Resorption von Glucose und Galaktose.
Klin. Wschr. 43, 843, (1965).
- (11) FRIEDRICH, G.:
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen Forschung.
Dtsch. Ges. Wes. 23, 1143 . 1148, 1968.
- (12) GAGLIARDINO, J.J., HERN'ANDES, R.E.:
Circadian variation of the serum glucose and immunoreactive
insulin levels.
Endocrinology 88, 1532 - 1534, 1971.
- (13) GOTTLIEB, H., and J.J. LALICH, 1954:
Occurrence of arteriosclerosis in the aorta of swine.
Amer. J. Pathol., 30, 851 - 855.
- (14) HALBERG, F., 1962:
Physiologie 24 Hours rhythms:
A determinant of response to environmental agents in man's
dependance on the earthy atmosphere.
Max millan Company, New York, p. 48.
- (15) HALES, C.N., RANDLE, P.J.:
Immunoassay of insulin by isotope dilution.
Biochem. J. 84, 79, 1962.

- (16) GOETZ, F.C. MANEY, J.W., GREENBERG, B.Z.:
The regulation of insulin secretion:
Effects of the infusion of glucose, ribose and other sugars into
the portal veins of dogs.
J. Lab. clin. Med. 69, 537 (1967).
- (17) HANSEN, A.P., JOHANSEN, K.:
Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids,
insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile
diabetics.
Diabetologia, 6, 27 - 33, 1970.
- (18) HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.:
Glucoseverwertung bei parenteraler Zufuhr.
Dtsch. Ges. f. Ernährung, Band 18, 1970.
- (19) HEUCKENKAMP, P.U., MAIER, P., MAIER, K.E., ZÖLLNER, N.:
Plasmaglukose- und -insulinspiegel unter mehrstündiger Glucoseinfusion bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit
asymptomatischem Diabetes.
Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 384 - 387, 1970.
- (20) HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.:
Über das Verhalten von Galaktose, Insulin und der freien Fettsäuren im Plasma sowie der renalen Ausscheidung von Galaktose und Glucose während mehrstündiger Galaktoseinfusion beim Menschen.
Z. ges. exp. Med. 153, 136 - 149, 1970.
- (21) HEUCKENKAMP, P.U., MARSHALL, M., KUCHLBAUER, K., ZÖLLNER, N.:
Über das Verhalten der freien Fettsäuren und Triglyceride, des Cholesterins und Kaliums, sowie des Insulins im Plasma während langdauernder, intravenöser Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen.
Infusionstherapie 1, 43 - 47, 1973.

- (22) KALICH, J., K. KRUMBACHER und B. RUF, 1968:
Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung sowie einige physiologische Daten des Hanford-Miniaturschweines.
Z. Ges. exp. Med. 145, 312 - 325.

- (23) KEDENBURG, C.P., E. HENSCHER und M. MÜLLING, 1970:
Die Dauerkatheterisierung der Vena cava caudalis und Vena portae beim Schaf zur Messung der circadianen Insulinausschüttung nach Glucosebelastung.
Zbl. Vet. Med. A 17, 726 - 734.

- (24) KRAWIETZ, W.:
Untersuchungen über Regulationsmechanismen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Inaug. Diss. München 1972.

- (25) KUCHLBAUER, K.:
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nicht veresterten Fettsäuren, Triglyceriden und Kalium während langdauernder, konstanter, parenteraler Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen.
Inaug. Diss., München 1971.

- (26) LAMBERT, A.E., and J.J. HOET, 1965:
Diurnal pattern of plasma concentration in the human. Diabetologia 2, 69 - 72.

- (27) LYDTIN, H., PIEPER, M., KUSUS, T., SCHNELLE, K., ZÖLLNER, N.:
Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena portae, vena cava, den rechten Vorhof und in den Magen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 149, 279 - 282, 1969.

- (28) MAGEE, D.F., HONG, S.S.:
Studies on pancreatic physiology in pigs.
In: Swine in biochemical research, p. 109, Seattle, USA.

- (29) MALHERBE, C., DE GASPARO, M., DE HERTOOGH, R.:
Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels
in men.
Diabetologia, 397 - 404, 1969.
- (30) MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., HAGEN, R.,
SCHUCKERT, G., HESS, H., ZÖLLNER, N.:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen
Medizin.
Res. exp. Med. 157, 300 - 316, 1972.
- (31) MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., SCHUCKERT,
G., LOHMÖLLER, R., ZÖLLNER, N.:
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniaturschwein.
Zbl. Vet. Med. 19, 214, 1972.
- (32) MARSHALL, M., SPRANDEL, V., SCHMIDT, G., ZÖLLNER,
N.:
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter protrahierten ora-
len Glucosegaben.
V. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 630 - 634, 1971.
- (33) MEHNERT, H., FÖRSTER, H., STUHLFAUTH, K., MEHNERT,
B., GESER, K., LANGER, M.:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose,
Galaktose und Laktose am Menschen und an der Ratte.
II. Mitteilungen. Glucose- und Galaktose-Resorption.
Klin. Wschr. 41, 544 (1963).
- (34) MEHNERT, H., STUHLFAUTH, K., MEHNERT, B., LAUSCH,
R., SEITZ, W.:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose,
Fructose und Sorbit beim Menschen.
Löin. Wschr. 37, 1138 (1959).
- (35) PARTALE, V., 1971:
Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin im Plasma
und Serum von Kälbern und Kühen.
Inaug. Diss., Hannover.

- (36) PERLEY, M.M., KIPNIS, D.M.:
Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and nons diabetic subjects.
Diabetes 15, 867 (1966).
- (37) PFEIFFER, E.F.:
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I
Pathophysiologie und Klinik
Lehmann Verlag, München, 1968.
- (38) PFEIFFER, E.F., RAPTIS, S.:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr. 46, 337 (1968).
- (39) RIGAS, A.N., BITTLES, A.H., HADDEN, D.R. MONTGOMERY, D.A.D.:
Circadian variations of glucose, insulin and free fatty acids during long-term use of oral hypoglycaemic agents in diabetes mellitus.
Brit. med. J. 4, 25 - 28.
- (40) ROMMEL, K., MELANI, F., BURKHARDT, H., GRIMMEL, K.:
Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion beim Menschen.
Diabetologia 5, 309 (1969).
- (41) SANWALD, R., WAGENER, H.:
Enzyme des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels in Gefäßen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 353, 1968.
- (42) SCHUCK, M.:
I. Circadianes Verhalten von Plasmaglutose, Plasmainsulin, freien Fettsäuren, Triglyceriden, Kalium, Natrium, Harnstoff, Kreatinin und Calcium beim Miniaturschwein. II. Verhalten von Plasmaglutose, Plasmainsulin, freien Fettsäuren, Triglyceriden, Kalium, Natrium, Cortisol, Harnstoff und Bilirubin unter intravenöser Zufuhr von 5 %iger, 10 %iger und 20 %iger Glucoselösung beim Miniaturschwein.
Inaug.Diss., München 1974

Lebenslauf

28. 2. 1944 als zweites von drei Kindern des Dr. jur. Rolf Schuckert und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Korn in Waging, Oberbayern, geboren.
- 1950 - 54 Volksschulbesuch in München, Weiterbildung am Wittelsbacher Gymnasium in München.
- 1964 Abitur; ein Semester allgemeine Naturwissenschaften an der Universität München;
- 1965 - 68 Vorklinisches Medizinstudium in München
- 1968 - 71 Klinische Semester mit Famulaturen auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Oberföhrung und in der Diabetikerambulanz der Poliklinik der Universität München.
- 1971 medizinisches Staatsexamen; Heirat mit Fräulein Ilona Rajewskyj, Geburt meines ersten Sohnes Markus, drei Monate gynäkologische Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus Schwabing.
- 1972 sechs Monate Medizinalassistent an der med. Poliklinik München und fünf Monate an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Markdorf/Baden.
- 1973 Approbation am 1. Januar, chirurgischer Assistent in Markdorf bis zum 30. 6. 73; ab 1. 7. 73 Assistent an der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Oberföhrung bis 31. 7. 74.
- 1974 Geburt meines zweiten Sohnes Stefan. Ab 1. 8. 74 Assistenzarzt an der dermatologischen und Allergologischen Abteilung in Schwabing.

